胃切除および選択的近位迷走神経切離術後の 血中 vitamin B₁₂ 値の変化

横浜市立大学第2外科 (指導: 土屋周二教授)

山 中 研

SERUM VITAMIN B₁₂ LEVELS AFTER GASTRECTOMY AND SELECTIVE PROXIMAL VAGOTOMY

Ken YAMANAKA

Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

(Director: Prof. Shuji Tsuchiya)

胃・十二指腸疾患症例の手術前後の VB₁₂ の吸収と代謝につき radioassay 法により血中 VB₁₂ 値の測定を行って検討した。測定法の再現性は十分で、正常対照例151例での血中 VB₁₂ 値には男女差、年齢差を認めなかった。胃、十二指腸潰瘍76例、胃癌30例の手術前症例では対照との間に差を認めなかったが、胃切除後では低下し、選択的近位迷走神経切離術後は低下しなかった。経口的に補酵素型 VB₁₂ を投与した後の血中 VB₁₂ の上昇率をみると、手術前の胃体部進行癌症例9例、胃全摘後例6例では手術前の胃潰瘍症例7例に比べ低値を示しており ($p < 0.05$)、内因子の欠如による VB₁₂ の吸収障害と考えられた。胃切除後や広範な胃病変を伴う症例では、血中 VB₁₂ 値の低下が起こることが確認された。

索引用語: vitamin B₁₂ radioassay, vitamin B₁₂, 血中 vitamin B₁₂ 値, 血中 vitamin B₁₂ 値上昇率, 選択的近位迷走神経切離術

I. 緒 言

血中 vitamin B₁₂ (以下 VB₁₂ と略す) 値の測定ははじめ *Lactobacillus leichmannii*, *Euglena gracilis* などを用いた微生物学的定量法が行われたが^{1,2)}、微生物学的定量なので個々の測定者により値が一定しなかった³⁾。1960年代に入り簡便で信頼度の高い測定法である radioisotope による測定法が考案され^{4)~11)}、このうち Wide and Killander⁴⁾ および Ceska and Landkvist⁵⁾ の方法は内因子結合型 VB₁₂ と遊離型 VB₁₂ との分離に Sephadex を用いた簡便な方法であった。これをもとに1973年、内因子と Sephadex との結合体を用いた radiosorbent technique を応用した phadebas B₁₂ test kit がつくられ、血中の VB₁₂ 濃度が容易に測定できるようになった¹²⁾。

消化器外科領域では胃全摘術後の悪性貧血、盲管症候群にみられる大球性貧血などの VB₁₂ に吸収障害に

よる病態が古くから知られている。また1978年奈良井は胃・十二指腸潰瘍に対する手術後の VB₁₂ の血中濃度について報告し、胃全摘術、亜全摘術、広範囲胃切除術などは手術後5年以上たつと血中 VB₁₂ 値が低下し、幽門洞切除兼迷走神経切離術では低下しなかったと述べている¹³⁾。このように消化器の病変、手術、臓器欠損などにより血中 VB₁₂ が変動しやすく、これを知することは治療上にも有用と考えられていたが、測定法が煩雑のためその測定はあまり行われなかった。しかし、現在血中 VB₁₂ 値は前に述べた方法で比較的簡単に測定できるようになったので、著者は胃、十二指腸疾患症例の外科手術前後にこれを測定し、その吸収と代謝につき検討し、新知見を得たので報告する。

II. 研究対象と方法

1. 対象

1) ① 正常対照151例: 健康人(男24例, 女16例, 年齢17~72歳: 平均40.7歳) および消化器疾患や代謝異常を伴わない外科症例(男62例, 女49例, 年齢14~76歳, 平均41.4歳)であった。

② 症例206例：横浜市立大学第2外科で、1976年から1979年までに治療をうけた胃、十二指腸疾患の手術前症例122例（胃潰瘍43例、十二指腸潰瘍40例、胃癌39例）、同手術後症例84例（選択的近位迷走神経切離術：以下選近迷切と略す：後36例、幽門側胃切除後30例、胃全摘後18例）

2) ① 早朝空腹時血中 VB₁₂ 値測定：VB₁₂ の投与を受けていない257症例を対象とした。その内訳は対照151例、手術前症例106例（胃潰瘍36例、十二指腸潰瘍40例、胃癌30例）、手術後症例78例（胃全摘後12例、幽門側胃切除後30例、選近迷切後36例）であった。

② 補酵素型 VB₁₂ 経口投与後の血中 VB₁₂ 値測定22例：VB₁₂ の投与を受けていた症例9例、投与を受けていなかった症例13例、手術前症例16例（胃潰瘍7例、胃体部進行癌9例）、手術後症例6例（胃全摘後6例）

2. 血中 VB₁₂ 測定方法

内因子結合 Sephadex と⁵⁷Co 標識 VB₁₂ とを用いた蛋白結合法による radioassay 法を用いた。すなわち⁵⁷Co 標識 VB₁₂、検体中の非標識 VB₁₂、内因子結合 Sephadex の3者を反応させ平衡状態に達した時点で、遊離型 VB₁₂ を吸引除去し内因子結合型 VB₁₂ の radioactivity を測定する方法である（図1）。

表1に示した試薬（Pharmacia 社製）、未知検体、VB₁₂ 標準液を調整したのち、図2に示す操作法に従い測定した¹⁴⁾。なお radioactivity はマイクロメディック M.S. 588γ-counter で測定した。

健康人および種々の疾患の血清20検体につき二重測定を行うと、表2に示すとおり平均変動係数は5.42%で、この方法による測定値の再現性は良好であった。

表1 キットの組成

⁵⁷ Co-VB ₁₂ 試薬 1バイアル中	1バイアル (47.5 ng) ⁵⁷ Co-シアノコバラミン 2ng
標準 VB ₁₂ 試薬 1バイアル中	1バイアル (47.5 ng) シアノコバラミン 8ng
内因子結合セファデックス 1バイアル中	1バイアル (85.0 mg) 内因子結合セファデックス 40mg
ツイン20溶液試薬 1バイアル中	1バイアル (5.25 g) ツイン 20 0.1mg

図1 固相法による VB₁₂ 測定法の原理

図2 血中 VB₁₂ 測定操作法

表2 変動係数よりみた再現性の検討

No	1st (pg/ml)	2nd (pg/ml)	Difference	C.V. (%)
1	85	89	4	2.29
2	76	87	11	6.74
3	165	190	25	7.04
4	200	190	10	2.56
5	200	240	40	9.09
6	440	470	30	3.30
7	500	440	60	6.38
8	560	470	90	8.74
9	470	560	90	8.74
10	540	565	25	2.26
11	640	700	60	4.47
12	640	740	100	7.24
13	720	760	40	2.70
14	820	700	120	7.89
15	780	990	210	6.21
16	860	990	130	7.02
17	860	1000	140	7.53
18	1000	1050	50	2.44
19	1050	1100	50	2.32
20	1260	1350	90	3.45
				Mean 5.42

III. 成績

1) 早朝空腹時血中 VB₁₂ 値

正常対照40例の早朝空腹時血中 VB₁₂ 値は、380~1.150pg/ml の範囲にあり、681±183pg/ml (mean±standard deviation) であった。男子は672±187pg/ml、女子は696±186pg/ml であり、両者の間に有意差を認めなかった（図3）。

甲状腺機能、肝機能、消化管に異常のない外科症例および健康人151例の血中 VB₁₂ 値は図4 のようで年

図3 健康人における血中 Vitamin B₁₂値 図4 年齢別血中 Vitamin B₁₂値

年齢による有意差を認めなかった。

VB₁₂の投与を受けていない胃潰瘍36例、十二指腸潰瘍40例、胃癌30例の血中 VB₁₂値は図5に示すとおりで、正常対照と有意差を認めなかった。胃癌症例で300 pg/ml以下の例が4例みられたが、このうち2例は幽門狭窄を伴いM領域（胃癌取扱い規約による）に及ぶBorrmann III型胃癌であり、また他の2例はBorrmann IV型胃癌であった。

2) 胃・十二指腸疾患に対する各種手術後の血中 VB₁₂値

手術後6ヵ月以上経過例で、VB₁₂の投与を全く行っていない症例についてみると、胃全摘後例では408±110pg/ml (n=12)、幽門側胃切除後例（広範囲胃切除後および胃垂全摘後）では514±144pg/ml (n=30)、選

図5 空腹時血中 Vitamin B₁₂値 図6 胃・十二指腸疾患に対する各種手術前後の血中 VB₁₂値

近迷切後例では732±104pg/ml (n=36)であった。一方胃癌の胃全摘術前例では584±237pg/ml (n=12)、胃潰瘍および胃癌の幽門側胃切除術前例では675±232pg/ml (s=30)、十二指腸潰瘍の選近迷切術前例では691±136pg/ml (n=36)であり、胃全摘術前後、幽門側胃切除術前後では有意差を認めたが (p<0.05)、選近迷切術前後では差を認めなかった(図6)。また選近迷切後例の血中 VB₁₂値は正常対照との間に有意差を認めなかったが、胃全摘後例および幽門側胃切除後例では食事摂取、栄養状態、血液像などでは著しい差が認められなかったにもかかわらず、いずれも選近迷切

図7 胃・十二指腸疾患に対する各種手術後の血中VB₁₂値 図8 VB₁₂経口投与後の血中VB₁₂値の最大上昇率

後例および正常対照に比べ有意に低値を呈していた ($p < 0.001$) (図7)。

3) 補酵素型VB₁₂経口投与による血中VB₁₂値の経時的変化 (図8)。

補酵素型VB₁₂ (dimethyl benzimidazolyl cobamide coenzyme: 以下DBCCと略す) 2,000 μ gの腸管からの吸収をみるため経口投与後、1時間ごとに4時間までの血中VB₁₂値の変動を測定し、最高の上昇を示した時点での上昇値と投与前値との比を百分率で表わした。胃潰瘍の手術前症例では $26.7 \pm 10.9\%$ ($n=7$)、胃体部進行癌の手術前症例では $11.0 \pm 6.2\%$

($n=9$)、胃全摘術後症例では $11.9 \pm 6.8\%$ ($n=6$)であった。手術前の胃体部進行癌、胃全摘術後症例では、手術前の胃潰瘍症例に比べ有意に低値を示していた ($p < 0.05$)。

IV. 考 察

VB₁₂は分子量約1,350で、Co原子を含む水溶性のビタミンである。VB₁₂のもつ2つの生体内での補酵素作用が明らかにされている¹⁵⁾。

VB₁₂と核酸代謝との関係は不明な点もあるが、葉酸を介して核酸の生合成に関与し、VB₁₂の欠乏により核酸の合成阻害やこれに起因して悪性貧血が起こることが知られている。

血中VB₁₂値の測定法は1961年 radioassay が発表されて以来種々の方法が開発され^{16)~19)}、従来行われていた微生物学定量法にとってかわるようになった。著者の使用した kit (Pharmacia. Shionogi, 1973) は内因子をVB₁₂との結合体とする方法を応用したもので、この際内因子結合型VB₁₂と遊離型VB₁₂との分離に Wide and Killander の考案した内因子結合 Sephadex を用いている。すなわち内因子を Sephadex 粒子に化学結合させて分子量を大きくし、内因子結合型VB₁₂と遊離型VB₁₂とを遠心分離する方法である。内因子結合 Sephadex に⁵⁷Co 標識VB₁₂と未知検体とを反応させると、内因子結合 Sephadex に結合する⁵⁷Co 標識VB₁₂量は、未知検体中の非標識VB₁₂量に反比例する。反応後遠心分離 Sephadex 粒子に結合した⁵⁷Co 標識VB₁₂の放射能をカウントし、既知濃度の標準VB₁₂を用いて作成した標準曲線より、未知検体中のVB₁₂濃度を求める方法である。

著者の測定した正常対照40例の血中VB₁₂値は380~1,150pg/mlの範囲にあり平均 680 ± 18.3 pg/mlで他の報告と近似していた^{20)~23)}。男女間および各年齢相互間には有意差を認めなかった。胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌ではいずれも健康人との間に差はみられなかったが、胃癌症例では300pg/ml以下の例が4例みられた。胃癌の病変が広範囲に及ぶものや経口摂取量の低下している症例では術前より血中VB₁₂値が低下しているものがあることが認められた。

経口的に摂取されたVB₁₂は胃内で胃酸およびペプシンの作用により結合蛋白と離れ、胃の壁細胞より分泌される糖蛋白の一種である内因子と胃内および小腸を通過する間に胆汁の関与により結合し²⁴⁾、回腸終末においてCa⁺⁺あるいはMg⁺⁺などの2価の陽イオンの存在下に粘膜表面にある受容体と結合する。VB₁₂受

容体は小腸吸収細胞の刷子縁にあるとされており、この受容体に結合した内因子 VB_{12} 複合体は pinocytosis により吸収細胞内に入り、内因子と離れるとされている²⁵⁾。

吸収された VB_{12} は血中において担送蛋白である transcobalamin II と結合し、肝などの体内組織に運搬されることが知られている²⁶⁾。transcobalamin は発見された順序に従い、 α -globulin 位の結合蛋白は transcobalamin I、 β -globulin に一致するものは transcobalamin II と命名されている²⁷⁾²⁸⁾。血液中では VB_{12} は結合蛋白と一分子：一分子で結合しており、血中 VB_{12} 値と不飽和 VB_{12} 結合能の和、すなわち総 VB_{12} 結合能は健康人で $1,400\text{pg/ml}$ 程度とされている²⁹⁾。

前述したような吸収担送機構から考え、消化器外科領域において、血中 VB_{12} 値がとくに問題となるのは胃切除後(胃全摘、胃亜全摘、広範囲胃切除)、回盲部切除後などである。胃・十二指腸疾患に対する各種手術後の血中 VB_{12} 値は胃全摘および幽門側胃切除のいずれにおいても術直後は変動しないが、術後6カ月以上経過すると健康人に比べ低値となっていた。このような血中 VB_{12} 値が低値となった症例に対しては補酵素型 VB_{12} $1,000\mu\text{g}$ /日を経口投与した。一方胃を切除しない選近迷切後では $732 \pm 104\text{pg/ml}$ であり、健康人との間に有意差を認めなかった³⁰⁾。

従来血中 VB_{12} 値が高値を示す疾患としては急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、類白血病反応、肝障害などが知られており診断的に有意義である。消化器疾患では消化吸收障害の診断にも血中 VB_{12} 値の測定は有用であるが、 VB_{12} が既に投与されている症例が多いので消化吸收障害の有無にかかわらず血中 VB_{12} 値は高値を示し、消化管の VB_{12} 吸収状態を正しく反映しないので実際の診断には応用されにくい。このため VB_{12} を投与して尿中にフラッシュさせ間接的に吸収能をみる Schilling test が広く行われているが、検査方法は一定量の radioisotope を必要とすることや、尿を用いる点で煩雑である。そこで著者はこれにかわり胃切除前後の VB_{12} の吸収状態をみるための一方法として補酵素型 VB_{12} $2,000\mu\text{g}$ の経口投与後の血中 VB_{12} 値の変動を観察する方法によって検討してみた。投与前値が $1,200\text{pg/ml}$ 以上の症例 ($n=9$) と $1,200\text{pg/ml}$ 未満の症例 ($n=13$) の2群に分け DBCC $2,000\mu\text{g}$ 経口投与後の最高の上昇率を比較した。 $1,200\text{pg/ml}$ 以上の症例では $16.9 \pm 11.9\%$ であり、 $1,200\text{pg/ml}$ 未満の症例では $15.8 \pm 10.2\%$ であり、ほぼ同等であった。

この結果より DBCC $2,000\mu\text{g}$ 経口投与後はこれが消化管より吸収されて血中に入り、血中 VB_{12} 値が投与前後の高低にかかわらず変動するものと考えられた。経口投与後の最高の上昇率は術前の胃潰瘍 $26.7 \pm 10.9\%$ ($n=7$)、胃体部進行癌 $11.0 \pm 6.2\%$ ($n=9$)、胃全摘後 $11.9 \pm 6.8\%$ ($n=6$) であり、胃潰瘍の手術前の症例では胃体部進行癌手術前症例や胃全摘後症例に比べ高値を示していた ($p < 0.01$)。非生理的に大量の VB_{12} を経口投与した場合には内因子介助の VB_{12} 吸収は減少し、濃度勾配による物理的な吸収が主になるといわれている。また VB_{12} $1,000\mu\text{g}$ 経口投与時の吸収率は約1%程度で、投与量の増加とともに吸収率は減少するが、吸収絶対量は増加すると報告されている³¹⁾。 $2,000\mu\text{g}$ の経口投与では内因子介助による吸収は減少するが、内因子の有無により VB_{12} 吸収量は異なり、血中 VB_{12} 値の変動にも差が現われるものと考えられる。著者は胃体部進行癌手術前および胃全摘後症例では胃潰瘍手術前症例に比べ血中濃度の上昇率が低く、この場合物理的吸収量の差があまりないと考えられるので、主として内因子の欠如または減少による吸収障害と考えた。

体内に貯蔵されている VB_{12} は総量で約 $5,000\mu\text{g}$ であり、それが $500\mu\text{g}$ 以下になると欠乏症状が出現する。 $5,000\mu\text{g}$ のうち約 $1,700\mu\text{g}$ が肝に貯蔵されており、肝内での存在形態は約70%が DBCC であり、残りの30%は $\text{OH-}VB_{12}$ 、 $\text{CH}_3\text{-}VB_{12}$ の形である。また著者が外胆汁瘻造設例の胆汁を用いて、肝内の VB_{12} は胆汁中に約 19ng/ml という高濃度で排泄されていることを報告した³²⁾。したがって大量の腸液の喪失を伴う下痢が続く症例では血中 VB_{12} 値が著しく低下する可能性がある。また VB_{12} の主な吸収部位である回腸終末部の病変または欠如している症例でも血中 VB_{12} 値が低下すると考えられ、著者もこれを臨床例より確認した³²⁾。上述のように胃切除後症例、胃体部進行癌症例では術後の血中 VB_{12} 値の低下や、 VB_{12} 経口投与後の血中 VB_{12} 値の上昇率が胃潰瘍手術前症例に比べ低値を認めた。これらの症例中には持続的下痢を伴うものではなく、また回腸終末部の病変や欠如を伴っておらず、血中 VB_{12} 値の低下は内因子の欠如または減少が主な原因と思われた。また胃切除が行われていないため選近迷切後には血中 VB_{12} 値は低下しなかったと考えられ、このことは本法の一つの利点と思われる。

V. 結 語

胃・十二指腸疾患症例の手術前後の VB_{12} の吸収と

代謝につき研究するために、対照151例、胃・十二指腸疾患206例を対象として、手術前後の血中VB₁₂値をradioassay法により測定した。このうち22症例についてはDBCC 2,000 μ g経口投与後の血中での経時的変動をあわせて観察した。

1. 対照の血中VB₁₂値は681 $\pm$ 183pg/mlであり男女差、年齢差はなかった。胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌手術前症例では対照との間に有意差を認めなかった。

2. 胃全摘後および幽門側胃切除後、VB₁₂の投与を受けていない症例の血中VB₁₂値は、手術後6ヵ月以上経過すると低下したが、選近迷切後では低下しなかった。

3. 経口的にDBCC 2,000 μ g投与して血中VB₁₂値の変化を経時的にみると、胃体部進行癌、胃全摘後では手術前の胃潰瘍症例に比べ血中上昇率は有意に低かった。これは内因子の欠如または減少の結果と考えられた。また、この方法はVB₁₂の投与を受けている症例についてもVB₁₂の吸収能を知る上で有用と考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師土屋周二教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、直接御指導頂いに杉山貢講師に深謝する。

文 献

- 1) ビタミンB₁₂定量委員会：血中ビタミンB₁₂定量法。ビタミン 19：438—445, 1960
- 2) Hunter SH, Provasoli L, Stokstad ELR et al: Assay of antipernicious anemia factor with Euglena. Proc Soc Exp Biol Med 70: 118—120, 1949
- 3) Matthews DM: Observation on the estimation of serum vitamin B₁₂ using Lactobacillus Leichmannii. Clin Sci 22: 101—111, 1962
- 4) Wide L, Killander A: A radiosorbent technique for the assay of serum vitamin B₁₂. Scand J Clin Lab Invest 27: 151—159, 1971
- 5) Ceska M, Landkvist U: Use of solid phase intrinsic factor for radiosorbent assay of vitamin B₁₂. Clin Chem Acta 32: 339—354, 1971
- 6) Barakat RM, Ekins RP: An isotopic method for the determination of vitamin B₁₂ levels in blood. Blood 21: 70—79, 1963
- 7) Gorssowics N, Slutizenu D, Merzbach D: Isotopic determination of vitamin B₁₂ binding capacity and concentration. Proc Soc Exp Biol Med 109: 604—608, 1962
- 8) Lau KS, Gottlieb C, Wasserman LR et al: Measurement of serum vitamin B₁₂ level using radioisotope dilution and coated charcoal. Blood 26: 202—214, 1965
- 9) Herbert V, Gottlieb C, Lau KS: Hemoglobin-coated charcoal assay for serum vitamin B₁₂. Blood 28: 130—132, 1966
- 10) Carmel R, Coltman CA: Radioassay for serum vitamin B₁₂ with the use of saliva as the vitamin B₁₂ binder. J Lab Clin Med 74: 967—975, 1969
- 11) Frenkel EP, Keller S, McCall MS: Radioisotopic assay of serum vitamin B₁₂ with the use of DEAE cellulose. J Lab Clin Med 68: 510—522, 1968
- 12) 杉山 貢, 山中 研, 滝沢利男ほか：血清ビタミンB₁₂の測定と消化器外科臨床上の意義。医のあゆみ 102: 488—492, 1977
- 13) 奈良井省吾：胃・十二指腸潰瘍に対する各種手術法のビタミンB₁₂吸収に及ぼす影響。日外会誌 79: 299—313, 1978
- 14) 内山幸信, 奥田邦雄：Solid Phaseを用いる血清ビタミンB₁₂のRadioassayに関する検討。ビタミン 47: 567—575, 1973
- 15) 稲田雅美, 亀山正邦：神経系とビタミンB₁₂について。脳神経外科 31: 963—972, 1979
- 16) Rothenberg SP: Assay of serum vitamin B₁₂ concentration using ⁵⁷Co-B₁₂ and intrinsic factor. Proc Soc Exp Biol Med 108: 45—48, 1961
- 17) Rothenberg SP: Radioassay of serum vitamin B₁₂ by quantitating the competition between ⁵⁷Co-B₁₂ and unlabeled B₁₂ for the binding site of intrinsic factor. J Clin Invest 42: 1391—1398, 1963
- 18) Rothenberg SP: A radioassay for serum B₁₂ using unsaturated transcobalamin I as the B₁₂ binding protein. Blood 31: 44—54, 1968
- 19) Raven JL, Robson MB, Walker PL et al: Improved method for measuring vitamin B₁₂ in serum using intrinsic factor, ⁵⁷CoB₁₂, and coated charcoal. J Clin Pathol 22: 205—211, 1969
- 20) 中山健二, 若杉英之, 加藤堅一ほか：radioassayによる血中ビタミンB₁₂の微量定量法の検討（第1報）。診断と治療 62: 1697—1702, 1974
- 21) 安田和人, 池田律子：日本人の血中ビタミンB群の正常値に関する研究。帝京医誌 3: 147—154, 1980
- 22) 沢崎憲夫, 島 健二：固相法を用いたVB₁₂の radiosorbent assay の検討。日臨 31: 223—228, 1973
- 23) 中川昌一, 安河内太郎, 斉藤 昇ほか：Sephadex 結合内因子法による血清 vitamin B₁₂測定法の検討。薬理と治療 2: 143—149, 1974

- 24) Toskes PP, Hansell J, Cerda J et al: Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 284: 627-632, 1971
  - 25) 福田守道: ビタミン B₁₂の吸収と担送. *臨血* 21: 1273-1285, 1980
  - 26) Hall CA: Transcobalamins I and II as natural transport proteins of vitamin B₁₂. *J Clin Invest* 56: 1125-1131, 1975
  - 27) Hall CA, Finkler AE: A second vitamin B₁₂-binding substance in plasma. *Biochim Biophys Acta* 78: 233-236, 1963
  - 28) Hall CA, Finkler AE: The dynamics of transcobalamin II. A vitamin B₁₂-binding substance in plasma. *J Lab Clin Med* 65: 459-468, 1965
  - 29) Fukuda M, Yamamoto A, Natori H et al: Clinical studies on vitamin B₁₂ binding proteins. I. Transcobalamin levels in normal subjects and patients with various disease. *Tumor Res* 5: 53-66, 1970
  - 30) 杉山 貢, 山中 研, 土屋周二ほか: 消化性潰瘍の手術成績からみた手術適応. *日臨外医学会誌* 40: 376-382, 1979
  - 31) 奥田邦雄: ビタミン B₁₂, 葉酸の腸肝循環. *代謝* 10: 830-838, 1973
  - 32) 山中 研, 杉山 貢, 土屋周二ほか: 消化器外科手術前後の血清 vitamin B₁₂値の変動. *術後代謝研究会誌* 14: 256-261, 1980
-